

# Revista das Revistas

## Varias considerações acerca da natureza e therapeutica da angina pectoris. —

I. S. SCHWARZMANN (*Zeitschr. f. Kreislaufforschung*, 20: 515, 1928). Trans. da *Organotherapie* n.º 5, 1929.

Segundo as investigações do autor, a adrenalina (0,001) applicada subcutaneamente pode contrariar durante cerca de uma hora a tendencia do musculo cardiaco para passar a um estado espasmodico durante a phase de tensão da musculatura do esqueleto. Neste caso, actua inhibindo a angina pectoris. A inalação de cinco a seis gottas de nitrito de amylo tem o mesmo effeito durante um periodo de dois minutos.

E' facto conhecido que a tensão da musculatura do esqueleto pode dar impulso á origem de um ataque de angina pectoris. A circumstancia de que a adrenalina supprime a angina regula o uso deste agente em todos os estados espasmodicos do musculo cardiaco, incluindo a angina pectoris nervosa. Em numerosos casos observados pelo auctor, uma injeção subcutanea de 0,0005-0,00075 mgm. de adrenalina livrou os doentes (quasi todos mulheres de trinta a quarenta annos de idade, que se queixavam de sensação de oppressão no coração) destes afflictivos symptomas durante dois ou tres dias. Houve, todavia, casos, nos quaes depois de cinco a seis injeções, dadas de tres em tres dias, a acção durou de seis a oito semanas. As investigações experimentaes corroboram tambem a acção da adrenalina. Kisch (*Pharmacology of the Heart, Handboock of Normal and Pathologic Physiology of Bethe-Bergmann*) escreve: „Ale m da força das contracções individuaes, a adrenalina tem influencia tambem sobre a condição de supposta retracção tonica do coração e parece enfraquecer esta condição. Diz-se tambem que a adrenalina contraria os estados de retracção permanente da musculatura cardiaca que apparecem depois das substancias digitalinas“.

Está por solver a razão por que um ataque de angina pectoris, tendo começado logo no principio de um esforço phy-

sico, pára em seguida a varios movimentos musculares (Wenckback).

E' a musculatura do esqueleto talvez o órgão em que apparece uma substancia como a adrenalina (esta hormone muscular especial), que possivelmente passa para o sangue e evita a occorrença da angina pectoris?

Deve ser considerada a causa desta substancia como causa do apparecimento da angina pectoris. Não é a musculatura do esqueleto em angina pectoris o órgão primariamente affectado no sentido da existencia de uma perturbação da supposta formação da hormone? Talvez em casos de angina pectoris deva ser escolhido o tratamento organo e hermonotherapeutico.

.....

## O Bocio Exophthalmico e o Systema Nervoso. —

LEO RESSEL e HAROLD THOMAS HYMAN (*Journ. of the Am. Med. Assoc.*, 88: 1478, 7 de maio 1927). Trans. da *Organotherapie* n.º 4, 1929.

O diagnostico do bocio exophthalmico não apresenta grande difficuldade. O quadro clinico desenha-se tão claro, que a avaliação do indice do metabolismo basico pode ser considerada quasi como um luxo, servindo apenas para confirmar a impressão clinica. Os autores declaram que, de accordo com a sua pratica, o erro maior dá-se no diagnostico demasiado frequente de bocio exophthalmico, quando a molestia não existe. A molestia é relativamente pouco frequente. Em 6 annos de observação, no Mount Sinai Hospital, de Nova York, onde as enfermarias acolhem cerca de 8.000 doentes por anno, e por cujas salas de banco transitam approximadamente 181,500, os autores não conseguiram verificar 200 casos de bocio exophthalmico verdadeiro. Dos doentes admittidos com os diagnosticos do syndromo de Graves, de bocio exophthalmico, de ademona toxico, de *hyper* ou *dys* thyroidismo, cerca de 80% não soffriam de nenhuma destas affecções. Marine e McCarrison concordam na asserção de que

o bocio exophthalmico não é mais commum numa faixa geographica de bocio, de que á beira-mar.

A maioria dos diagnosticos erroneos de bocio exophthalmico devem-se a duas supposições falsas: 1) De que todos os doentes que apresentam hypertrophia da thyroide soffrem em consequencia, dum desequilibrio da secreção thyroidiana, ou são, pelo menos, candidatos a semelhante desordem; 2) de que, em todo doente que apresente hypertrophia da thyroide, todos os symptomas presentes são devidos a esta anomalia. Nenhuma destas hypotheses tem a sancção da clinica ou da experiencia. As hypertrophias da thyroide são devidas, por via de regra, á hyperplasia e a alterações colloide ou adenomatosa, cada uma das quaes pode existir isolada ou em combinação no individuo normal, em doentes atacados de bocio exophthalmico, toxico, não exophthalmico, eu myxedema. E' excepcional que os symptomas dum doente de bocio sejam devidos ao bocio. E' igualmente erroneo presuppormos que um doente de bocio deva necessariamente vir a ser um individuo thyrotoxico. A transformação dum bocio simples em exophthalmico é relativamente pouco frequente. Muitos doentes desta molestia nunca tiveram bocio preexistente. A chave do diagnostico está no indice do metabolismo basico. Se a determinação fôr feita sobre uma base apropriada, isto é, com o organismo e o moral em estado de relaxamento perfeito, não ha de se verificar alta alguma.

Os primeiros indices metabolicos conseguidos não representam o indice basico do metabolismo. Em todo caso que apresenta duvidas, será conveniente, antes de dar uma opinião qualquer, lêr o indice duas ou tres vezes. Os autores acreditam que todo indice até +10 ou 12% deve ser descartado, sem perigo. O diagnostico será reservado, de +12 a 20%, a menos que o indice seja confirmado varias vezes. Elles são de opinião que, na faixa geographica do bocio, muitas mulheres, atacadas de nevroses, portadoras por accaso dum pequeno entumescimento qualquer do pescoço, com a „bociophobia“ concomitante, soffrem operações de bocio, e veem-se „curadas“ dum mal de que nunca soffreram. Outra complicação commum é a presença duma desordem clinica do systema nervoso reflexo, a que os autores

denominaram de „desequilibrio autonomico“. Em muitos doentes, o systema nervoso reflexo é um órgão extremamente instavel. Esta instabilidade pode dar logar a symptomas que caem sob a esphera dos systemas circulatorios, gastro-intestinal ou nervoso respectivamente, de modo a resultarem dahi varias nevroses cardiacas, como tachicardia e arrhythmias, ou gastro-intestinaes, como anomalias secretoras ou motoras, ou ainda partencentes ao grupo das nevroses inclassificaveis. Semelhante instabilidade do systema nervoso reflexo existe egualmente no bocio exophthalmico verdadeiro, e o facto de que no bocio exophthalmico se dão desordens do systema nervoso reflexo levou muitos dos pesquisadores a encararem toda desordem do mesmo como devida a anomalias da secreção thyroidéa. De facto, uma porcentagem muito pequena das desordens do systema nervoso reflexo é devida a bocio exophthalmico verdadeiro. Do ponto de vista pharmacologico, a thyroxina não tem acção alguma sobre o systema nervoso reflexo, e, inversamente, o estimulo deste nunca deu mostras de ter causado o augmento da secreção de thyroxina.

Entre todos os factores que, na apparencia, augmentam a sensibilidade do systema nervoso reflexo, sobresaie a emoção. Por felicidade, é aqui que a avaliação do indice metabolico basico serve de auxilio incomparavel para o diagnostico, porquanto no bocio endemico, no desequilibrio autonomico, na bociophobia e nas nevroses „de anciedade“, o verdadeiro indice basico do metabolismo é normal, e assim permanece, mesmo quando todos estes symptomas se encontram no mesmo individuo. A porcentagem de individuos, atacados de desequilibrio autonomico, nos quaes apparece bocio exophthalmico, deve ser de menos duma fracção de 1 por cento.

A theoria de que a presença de adenomas numa glandula é synonima de toxidez é completamente erronea, e não tem como base nenhuma prova satisfactoria, nem contra indica o emprego judicioso de ioduretos. Ella tem augmentado a nevrose „de anciedade“ do doente — assim como a do medico — contribuido para augmentar de modo desnecessario as indicações de intervenções cirurgicas. Os autores aconselham de modo especial aos que estão clinicando em regiões onde o

bocio é endêmico; a que se abstenham de fazer diagnostics de bocio exophthalmico ou de adenoma toxico, a menos que não exista uma alta manifesta do indice metabolico, verificada em ensaios verdadeiramente basicos; outrossim, a que se lembrem de que, nas regiões bocicas, como á beira-mar, as mulheres padecerão de nevroses „de anciedade“, e de instabilidade do systema nervoso reflexo, independentemente de qualquer alteração das secreções da thyroide. Os ioduretos e as palavras de encorajamento serão sufficientes, para curar a maior parte de semelhantes enfermas. A's vezes, serão necesarios os bons officios dum psychiatra. O diagnostico de bocio exophthalmico não deverá ser feito quando o indice metabolicó esteja normal, porquanto levará quasi sempre a um tratamento nocivo pelos raios X ou pelo radio, ou a uma operação completamente desnecessaria.

.....

**Physiologia da Secreção Pancreatica Externa.** — A. C. IVY (*Journ. of the Amer. Med. Assoc.*, 89: 1030, 24 de set. de 1927). Trans. da *Organotherapia* n.º 4, 1929.

Quaes são as substancias que agindo, dentro do intestino, estimulam a secreção pancreatica? Qual o mecanismo, ou mecanismos, interessados neste estimulo? Estes mecanismos funcionam durante a digestão normal? Qual o effeito dos diversos estados pathologicos, sobre a actividade secretora do pancreas? Eis ahi umas quantas perguntas importantes, relativas á secreção pancreatica externa.

Nas suas experiencias com cães, Irving e Farrell demonstráram que, quando se applica um acido sobre a mucosa intestinal, existe um elemento qualquer, uma hormona talvez, que penetra dentro do sangue, e que estimula a secreção pancreatica. Elles acreditam, portanto, achar-se comprovada a existencia dum mecanismo hormonico, para o estimulo acido do pancreas. Mellanby, empregando um gato, demonstrou que a introdução de bilis diluida, de reacção adequada, dentro do duodeno, estimula o pancreas. As suas experiencias demonstraram que os saes de bilis são os agentes excitadores, e que elle chegou á conclusão de que a bilis estimula o pancreas, determinando a elaboração e a absorpção de secretina; a pos-

sibilidade, porém, de que a bilis actue por intermedio da secretina, não se acha comprovado nas suas experiencias. As observações demonstram que a bilis estimula o pancreas por intermedio de humores. A questão ainda está por decidir. O primeiro dos agentes parece, porém, o mais provavel. A possibilidade de que um mecanismo local, de natureza nervosa, funcione, no estimulo da bilis, permanece de pé. Por ora, os physiologistas ainda não inventaram um processo, para resolver o problema. Ivy é forçado a concluir que, embora a bilis estimule de facto o pancreas do cão a secretar, ella age apenas como coadjuvante, não como agente estimulador essencial, da alimentação, achando-se o pancreas adequadamente estimulado pelos alimentos, mesmo na ausencia de bilis.

Na digestão normal, varios factores, funcionando no intestino, excitam a secreção pancreatica. Nenhum factor, ou substancia isolados, é indispensavel. Alguns delles agem por meio de humores. Por ora, pouco se sabe, sobre os effeitos das enfermidades, sobre a secreção do pancreas.

.....

**Pesquisas recentes de hormonas. Glandulas sexuaes. Parathyroides.** — K. OPPENHEIMER (*Neue Freie Presse*, n.º 2356, 10 de Dezembro 1926). Trans. da *Organotherapia* n.º 4, 1929.

Têm sido attribuidos a uma hormona especifica effeito determinados, ao passo que, após exame mais minucioso, verificou-se serem elles devidos a substancias collateraes, não estando presente a hormona verdadeira.

O isolamento da hormona, portanto, faz-se ás vezes com rapidez; outras vezes, com lentidão exasperadora. A hormona das suprarenaes foi isolada rapidamente, porquanto ella era dotada de acção particularmente evidente e excepcionalmente intensa, sobre uma função facil de ser medida, qual a pressão arterial. A adrenalina é hoje um producto commercial, fabricado syntheticamente. A insulina, com a sua acção facilmente medida, sobre o assucar do sangue, é facilmente libertada, em parte, dos productos accessorios, e não ha muito tempo, Abel conseguiu tambem insulina pura sob forma crystallina. Não tardará, pois, muito, em que nos inteire-



mos da sua constituição, conhecimento este, que ainda não possuímos relativamente a nenhuma outra glandula endocrina. Em nenhuma dellas, temos á nossa disposição um methodo tão conveniente ou tão exacto de medir o effeito especifico, para o fim de proceder á purificação da substancia, de accordo com os seus effeitos. Sem esta possibilidade, de medir cada passo do processo chimico, não podemos ir adeante.

Muito recentemente, o estudo de duas hormonas muito importantes deu um passo notavel, com a obtenção dos principios activos puros das mesmas sob uma forma toleravel, livre de impurezas grosseiras, e adaptados ao emprego clinico; referimos-nos ás hormonas das glandulas sexuaes e das parathyroides.

E' muito antiga a theoria de que as glandulas sexuaes são dotadas de effeitos definidos sobre o organismo, e não foi por mero acaso que nasceu em 1889 a sciencia das „secreções internas“, quando Brown-Sequard publicou os resultados das suas proprias injeções de extracto de glandulas sexuaes de sexo masculino.

Neste ponto restricto, porém, a pesquisa chimica das substancias activas permaneceu em atrazo, em comparação com a das outras glandulas endocrinas. As experiencias sobre animaes castrados de ambos os sexos demonstraram muito claramente a presença necessaria de effeitos puramente chimicos, independentes do systema nervoso, e portanto exclusivamente „hormonicos“, isto é, exercidos por meio de substancias chimicas, sobre a circulação sanguinea. Inversamente, a implantação das glandulas tambem provou a veracidade desta theoria. Steinach vulgarizou todos estes factos, que caíram no dominio popular. Não conseguimos, no entanto, retirar das glandulas sexuaes substancias verdadeiras, definidas, dotadas de effeitos determinados sobre os proprios órgãos sexuaes ou sobre o metabolismo geral. Este assumpto ainda se acha imperfeitamente conhecido, relativamente ás glandulas sexuaes masculinas; o estudo das glandulas sexuaes femininas, porém, tem sido coroado de maior exito, achando-se por exemplo, uma das hormonas femininas isolada sob forma pura, muito activa, e possuidora duma acção bem determinada.

Ha já alguns annos, numerosos pesquisadores vêm preparando com ovario,

placenta, etc., substancias dotadas de effeitos sobre o desenvolvimento dos órgãos sexuaes e das glandulas mamarias de coelhos novos, e de resultados outros, mais generalizados. Estas substancias assemelham-se á lecithina, são „lipoides“, porém, sem duvida, impuras, encerrando quantidades positivas de substancias inactivas ou dotadas de propriedades accessorias outras, cuja composição exacta, porém, ainda não foi possivel determinar. Carecemos dum methodo que nos permita demonstrar com rapidez pelo menos um dos effeitos hormonicos desejados, com um minimo de substancia cada vez. Ficou demonstrado, por exemplo, a possibilidade de determinar com facilidade a epoca de apparecimento do cio em ratas, pelo exame microscopico. Os animaes castrados não apresentam os phenomenos do cio, porquanto carecem da glandula hormonal sexual. Quando, portanto, a substancia examinada dá inicio ás manifestações typicas do cio nas ratas castradas, ella encerra então a hormona da glandula sexual procurada (ou pelo menos uma dellas). Com o auxilio deste methodo, Allen e Doisy, ha alguns annos, conseguiram extrair a „hormona do cio“ em estado puro, de extractos de ovario. Os seus trabalhos foram continuados com exito por Aschheim e Zondek, em Berlim, e Lagueur em Amsterdam.

O facto é que conseguimos retirar a substancia, de outro material de laboratorio, a ponto de tornar-se soluvel nagua e nos solventes de graxa. Além de que, a substancia é isenta de albumina, de azoto especialmente (na apparencia), e insensivel ao calor. Ella não se parece com lecithina, pois não encerra phosphoro, mas não tem relação como os outros „grupos principaes de lipoides“, como a cholesterina. Até hoje, esta hormona não pode ser classificada dentro de nenhum dos grupos, conhecidos de nós por celluloses. Semelhante a todas as hormonas puras, é muito activa; uma preparação de Laqueur encerra em 1 mgm. (a secco) materia activa sufficiente para provocar as manifestações typicas em 16 ratas; é tambem „physiologicamente pura“, e não possui quasi effeito pharmacologico algum sobre a respiração, a pressão arterial, como o possuíam os preparados anteriores de ovario. Além da sua acção sobre o cio, possui, em commum com os extractos de ovario

já citados, effeito sobre o desenvolvimento dos órgãos genitais, assim como o bem conhecido effeito „feminizador“ sobre os animaes machos castrados (experiencia de Steinach), visível no desenvolvimento dos mammos.

Parece pois achar-se presente uma das hormonas femininas, embora não se saiba se existem outras. Os preparados impuros existentes mostram effeitos, impossiveis de attribuir na sua totalidade a substancias accessorias, alheias. De mais, os processos periodicos muito caracteristicos, que occorrem na vida sexual feminina, levam a crer na existencia possivel de outras hormonas, dotadas de effeito oposto, como se dá em relação a outras glandulas endocrinas. E' impossivel, por ora, adduzir reposta satisfactoria, a estas questões.

O outro passo avante diz respeito ás parathyroides. São órgãos minusculos, situados, em muitos animaes, dentro da thyroide, em outros, na sua proximidade immediata, e cujo exame physiologico tem sido extremamente difficil, não tendo dado, até hoje, nenhum resultado positivo. Sabemos que estas glandulas são de importancia primordial para a vida, que a sua ablação causa intoxicações severas, e que nas crianças, as convulsões e o tetano (as chamadas convulsões da dentição) estão ligadas a uma deficiencia funcional das parathyroides. Sabemos tambem, que a função destas glandulas consiste em parte na regulação do metabolismo do calcio, na manutenção do equilibrio physiologico dos acidos basicos dos tecidos, e que as desordens consecutivas á ablação ou á deficiencia do seu funcionamento provocam a secreção duma hormona que toma a si esta função reguladora, e, em particular, a do metabolismo do calcio; não nos tem sido possivel, porém, isolar o principio activo destas glandulas. Blum foi o primeiro a demonstrar que esta hormona tambem se encontra no sangue e no leite dos animaes normaes, sendo-lhe possivel conservar vivos e em boa saude animaes dos quaes elle havia extirpado as parathyroides, alimentando-os com sangue, etc.; nunca conseguiu, porém, isolar a hormona. Collip o conseguiu, até certo ponto, até das proprias parathyroides. Acha-se demonstrado que o principio activo resiste á ebulição com acido chlorhydrico diluido, sendo pois pos-

sivel extrahil-o das glandulas, por meio deste corpo. Collip chegou então a retirar a porção principal do material accessorio, e sobretudo, do material albuminoide, por processos differentes, conseguindo por fim um extracto concentrado, capaz de ser esterilizado pela fervura, e de ser purificado a ponto de poder ser injectado, sem perigo, em animaes. Este extracto possui a propriedade evidente, simples e chimicamente demonstravel, de augmentar de modo notavel o conteúdo de calcio do sangue, nos animaes sujeitos á experiencia. Se forem administradas a um animal doses muito elevadas, dá-se uma alta enorme do calcio do sangue, e o animal morre ostentando symptomas de intoxicação severa, desordens gastro-intestinaes, e asthenia muscular geral. Além do metabolismo do calcio, o do acido phosphorico tambem se ressent. As experiencias em animaes privados das suas parathyroides provam que não se trata simplesmente de phenomenos accidentaes associados. Nestes, o calcio do sangue, que havia descido abaixo do normal em seguida á parathyroidectomy, tornou a subir. Não appareceram convulsões tetanicas, e quando ellas já existiam, foi possivel eliminá-las com a hormona. Sem duvida alguma, estes extractos encerram a hormona das glandulas parathyroides. A sua purificação mais perfeita não está longe. Podemos tambem dizer de pssagem, que esta descoberta offerece um bom exemplo das relações reciprocas, existentes entre a chimica e a biología das pesquisas de laboratorio, das hormonas.

Uma das innumeradas theorias sobre tetano era que estava ligado á desintoxicação, pelas parathyroides, dos venenos pertencentes ao prupo da guanidina, porquanto estes venenos exhibiam, por occasião das experiencias, effeitos muito parecidos com os encontrados no tetano. Esta theoria tem sido atacada vigorosamente. Hoje, porém, acha-se provado, por experiencias simples, que a hormona de Collip não exerce effeito algum sobre a intoxicação pela guanidina. Esta descoberta deve resolver a controversia, de modo final.

Não é possivel decidir, por ora, que papel a hormona de Collip está chamada a representar, no tratamento do tetano, e nas desordens associadas, do metabolismo do calcio.